

**Variations nycthémérales
de la glycémie chez le diabétique
traité par l'insuline ordinaire
ou par l'insuline-protamine-zinc**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

Le 27 Mai 1942

par

BERTO MARTY

Moniteur du Laboratoire de Physiologie
Diplômé d'études médicales, d'éducation physique
et de médecine scolaire

né le 31 Mars 1916 à Castres (Tarn)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS	{	MM. L. HÉDON, prof. <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
DE LA THÈSE		L. RIMBAUD, prof.		
		P. RIMBAUD, agrégé		
		H. HARANT, Agrégé.		

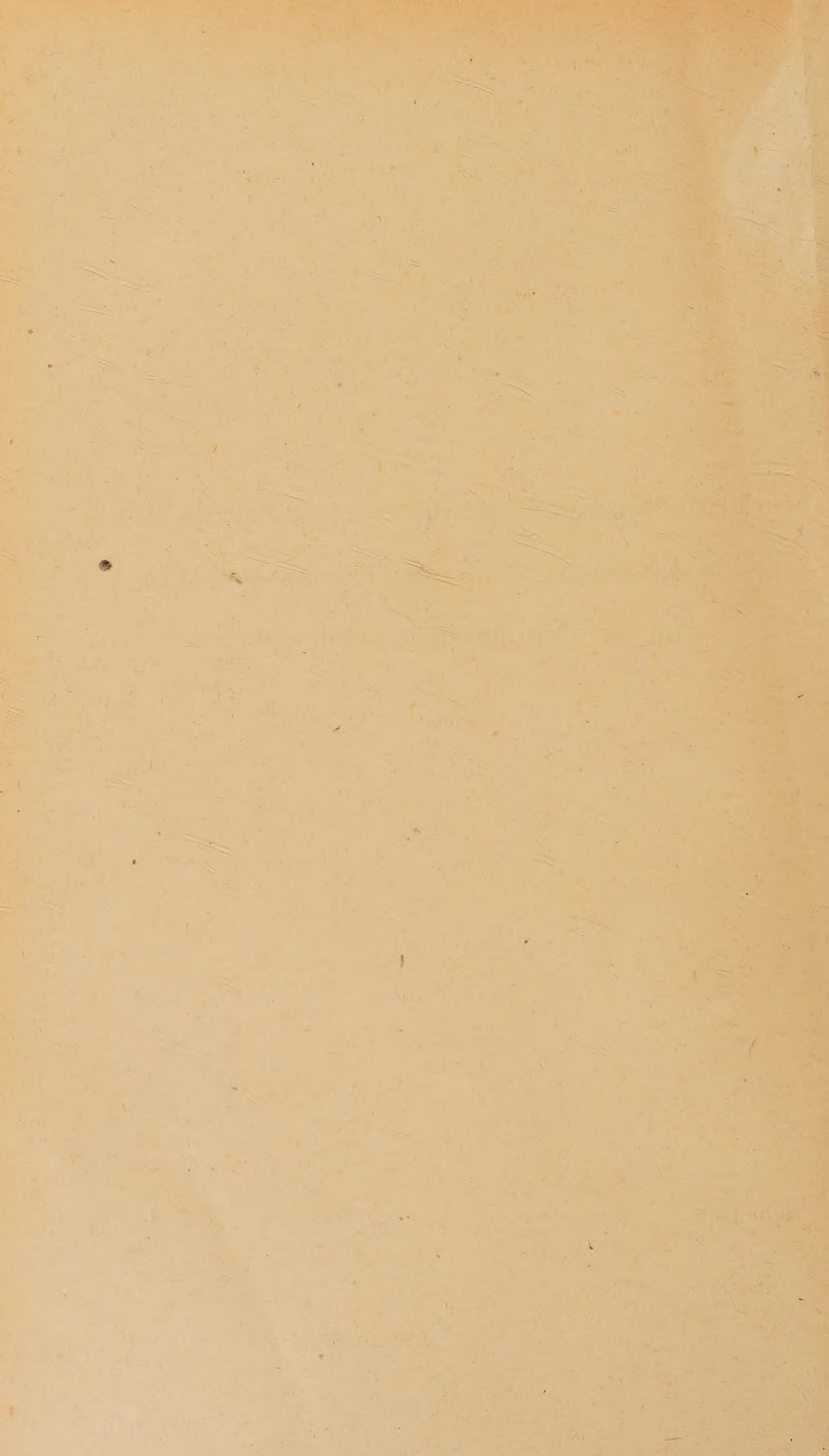
MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

1942

Variat.
émie cl
insuline
amine-zn
a. C.

**Variations nycthémérales de la glycémie
chez le diabétique traité par l'insuline ordinaire
ou par l'insuline-protamine-zinc**



**Variations nycthémérales
de la glycémie chez le diabétique
traité par l'insuline ordinaire
ou par l'insuline-protamine-zinc**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine
de Montpellier

Le 27 Mai 1942

par

BERTO MARTY

Moniteur du Laboratoire de Physiologie
Diplômé d'études médicales, d'éducation physique
et de médecine scolaire

né le 31 Mars 1916 à Castres (Tarn)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS	{	MM. L. HÉDON, prof. <i>Président</i> .	{	<i>Assesseurs</i>
DE LA THÈSE		L. RIMBAUD, prof. P. RIMBAUD, agrégé H. HARANT, Agrégé.		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI.
Physiologie	HÉDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET.
Clinique médicale	L. RIMBAUD.
— — — — —	GIRAUD <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
— — — — —	RICHE.
Clinique obstétricale	P. DELMAS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des malad. des enf et hygi du 1 ^{er} âge.....	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU.
Clinique gynécologique	LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique	DÉJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.

Chargés de cours :

Anatomie.....	LAUX.
Histologie.....	GRANEL.
Radiologie.....	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TÉDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIELLE, VIRES, BOSCH, VILLARD, GRYNFELT.

CHARGÉS D'ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Chimie.....	MONNIER <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuber-	
Microbiologie	CARRÈRE, <i>agrégé</i> .	culose.....	VIDAL, <i>professeur</i>
Histoire nat. médic.	HARANT, <i>agrégé</i> .	Pathologie chirur. ...	MOURGUE.
Pharmacologie	HARANT, <i>agrégé</i> .	— — — — —	MOLINES,
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	— — — — —	TRUC, <i>agrégé. agr.</i>
— — — — —	BERT, <i>agrégé</i> .	Chirurgie expérim....	GUIBAL, <i>agrégé</i>
Propédeutique médi.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Médecine opératoire.	ROUX, <i>agrégé. é.</i>
Clinique des malad.		Accouchements ...	CADÉRAS
contagieuses	JANBON, <i>professeur</i> .	Stomatologie	de KERLEAU, <i>agr.</i>
			FERRIER, <i>d' en méd.</i>

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine MM. P. RIMBAUD	Chirurgie.....	MM. MOURGUE-MOLINES
— BOUCOMONT	—	GUIBAL
— BERT	—	ROUX
— LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	Urologie	TRUC
Chimie.....	Accouchements....	CADÉRAS
Bactériologie ...		DE KERLEAU
Hist. nat. médic.		
HARANT.		

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. L. HÉDON, Prof., *Président*
L. RIMBAUD, Professeur.

P. RIMBAUD, *Agrégé*.
H. HARANT, *Agrégé*.



A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MA GRAND'MÈRE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS HÉDON
Professeur de Physiologie

Nous tenons à le remercier ici des nombreuses marques de sympathie qu'il nous a constamment témoignées au cours de notre séjour au Laboratoire.

Non content de nous avoir toujours accueilli avec une bienveillante indulgence, il nous honore aujourd'hui, en acceptant la présidence de cette thèse. Nous le prions de vouloir bien agréer l'assurance de nos sentiments les plus respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS RIMBAUD
Professeur de Clinique Médicale

Au cours de trois années passées dans son service nous avons pu apprécier son enseignement si clair et si vivant. Il nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance. Il nous fait l'honneur de faire partie de notre jury.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse et profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RIMBAUD

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. HARANT

*Nous conservons le souvenir de
leurs leçons si pratiques et si simples.
Ils ont bien voulu nous faire l'honneur
de faire partie de notre jury.
Hommages respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS GONDARD

Chef de travaux de Physiologie

*qui a bien voulu nous suggérer ce
travail et nous guider de ses précieux
conseils. Nous n'oublierons jamais
tout ce que nous lui devons et nous le
prions de vouloir bien agréer l'ex-
pression de notre respectueuse et
sincère affection.*

INTRODUCTION

Les variations nycthémérales de la glycémie chez le diabétique, traité par l'insuline ordinaire ou par l'insuline-protamine-zinc, ont donné lieu à de nombreux travaux (1).

La découverte de l'I.O. en 1922 par BANTING et BEST, et son application au traitement du diabète par Mac LEOD, ouvrit des horizons nouveaux. Le pronostic fut totalement changé. Malheureusement la médication pénible et assujétissante, nécessitait une ou plusieurs piqûres par jour, pendant des mois ou des années.

Pour obvier à cet inconvénient, on essaya de ralentir la durée d'absorption de l'insuline. On évitait ainsi des piqûres fréquentes.

Ce résultat, on chercha à l'obtenir, soit en associant l'insuline à des hormones antagonistes (adrénaline, hypophyse) : Insuline-Dépôt de BRUNENGRABER ; soit encore en lui associant un corps à résorption lente (huile, système colloïdal, protamine, zinc).

En 1936, SCOTT et FISHER mirent au point l'insuline-protamine zinc. C'était une ère nouvelle qui s'ouvrait, d'après JOSLIN, pour le traitement des diabétiques. La nouvelle insuline fut à l'origine de nombreux travaux de laboratoires physiologiques et de cliniques humaines. On a pu ainsi étudier ses différentes propriétés, ses avantages et ses inconvénients.

(1) Nous désignerons par la suite l'insuline ordinaire par I.O. et l'insuline-protamine-zinc, par I.P.Z.

Nous laisserons de côté les études faites sur l'animal, en particulier celles de SCOTT et FISHER [45] sur le lapin, en 1936 ; de HÉDON, LOUBATIÈRES et HEYMANN [18] sur le chien, en 1938 ; de R. HAZARD, CHEYMOL et R. HENRY [16] sur le lapin, en 1939 ; et nous bornant à la clinique humaine, nous nous attacherons seulement à étudier les effets comparés de l'I.P.Z. et de l'I.O. sur la variation nycthémerale de la glycémie chez le diabétique.

Le comportement de la courbe glycémique permet d'apprécier l'état du métabolisme hydrocarboné ; la connaissance approfondie de ce métabolisme est indispensable non seulement pour des motifs purement scientifiques, mais surtout pour l'application des bases scientifiques dans le diagnostic et le traitement du diabète.

Dans un avant-propos rapide, nous donnerons une courte étude sur l'I.P.Z. Nous ferons ensuite l'historique des nombreux travaux qui ont paru sur cette question, et les ayant commentés et ayant essayé d'en tirer des conclusions, nous donnerons le résultat de nos propres expériences.

AVANT-PROPOS

Insuline-protamine-zinc

Il nous paraît utile de donner, avant d'exposer notre sujet, quelques explications préliminaires et sommaires sur l'I.P.Z., son mode d'emploi, ses indications et ses contre-indications, ses avantages et ses désavantages, ses inconvénients et ses accidents, ses résultats enfin.

PHARMACODYNAMIE :

En 1936, SCOTT et FISHER préconisaient l'adjonction de zinc à la protamine insuline mise au point, en 1934, par HAGEDORN. Ils se basaient sur le fait que le pancréas contient des quantités notables de zinc ainsi que les insulines du commerce et que le zinc se combine facilement aux protéines et à l'insuline dont il facilite la cristallisation, en formant avec elle un complexe.

MAXWELL et BISHOFF ont employé à la place du zinc, le chlorure de fer basique ; BERTRAND et MACHEBOEUR, le cobalt et le nickel ; FAZEKAS et HIMWICK, les sels d'aluminium.

Mais il semble pour le moment que le zinc soit le meilleur corps. Cependant, à forte dose, il inhibe l'activité de l'insuline (FAZEKAS et HIMWICK) et peut donner une sclérose du pancréas (DRINKER, THOMPSON et MARSH).

Comment agit-il ? Pour certains, il bloque par sa combinaison avec les groupes actifs de la molécule d'insuline (structure protéidique, groupement disulfure, groupement $=\text{NH}-\text{OH}-\text{COOH}$, C. asymétrique, etc...) les fonctions hypoglycémiantes de la molécule.

Pour d'autres, comme SCHWAB, BISHOFF, il exerce une action sur le substratum cellulaire par une modification de la structure colloïdale protoplasmique, entraînant un changement des propriétés fixatrices de ce dernier.

La quantité de zinc utile est d'environ 1 milligramme pour 500 U.I. Aucun risque d'intoxication. On peut, à la rigueur, signaler une légère intolérance se traduisant par des céphalées.

MODE D'EMPLOI :

Nous étudierons rapidement différentes conceptions sur le moment auquel il convient de faire l'injection, le lieu, les quantités d'unités équivalentes à celles d'I.O., et la façon de substituer l'I.P.Z. à l'I.O.

a) *Moment de l'injection.*

Les avis sont très partagés. Pour BOLLER [5], JONAS [23], KEPLER [25], KESTERMANN [26], LAWRENCE [30], MYERS et PERKIN [34], SCHWAB [46], l'injection doit être faite le matin avant le petit déjeuner.

Pour BARDY [2], DARNAUD [12], HEINSEN et REINWEIN [17], on doit la faire de préférence le soir, entre 19 et 21 heures, comme HAGEDORN l'avait déjà préconisé pour l'I.Protamine.

Enfin, RATHERY [41], CAROLI J. et RAMBERT [10], BORROMEO [7], se basent sur la courbe nycthémerale de la glycémie.

b) *Lieu de l'injection.*

Tous les auteurs s'accordent pour faire l'injection très superficielle et en des endroits différents. BARDY insiste sur ce point,

TABLEAU I

Durée d'action de l'Insuline-protamine-zinc

U	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	Durée	Auteurs
15			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	jusqu'à 60 heures	AITKENS
100			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	jusqu'à 34 heures	BOLLER
										+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		BOULIN
																				+	+					HIMSWORTH
																				+	+	+	+	+	plus de 24 h.	JONAS
20							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		LAWRENCE
30							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		LAWRENCE
40															+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	plus de 24 h.	LAWRENCE
			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		OELLER
								+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		PERRAULT
				+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		RATHERY
											+	+														RICHARDSON
					+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	plus de 24 h.	SCWHAB

Deux croix marquent le moment de maximum d'action de l'I.P.Z.

car, dans le cas contraire, il peut y avoir, d'après elle, des accidents d'acidose ou d'hypoglycémie par résorption trop lente ou trop rapide.

c) *Equivalence.*

On s'accorde à donner les $\frac{2}{3}$ ou les $\frac{3}{4}$ de la dose d'I.O. qui serait nécessaire.

d) *Passage de l'I.O. à l'I.P.Z.*

RATHERY et JONAS mélangent $\frac{1}{3}$ ou $\frac{1}{4}$ d'insuline ordinaire à $\frac{2}{3}$ ou $\frac{3}{4}$ d'I.P.Z., puis modifient les proportions par la suite, en augmentant par dose de 2 ou 3 U., tous les trois jours, jusqu'à disparition de la glycosurie puis glycémie normale, résultats qu'ils est parfois très difficile d'atteindre et qui, d'après TOLSTOI [51], ne sont pas un test nécessaire.

e) *Durée d'action de l'I.P.Z.*

En moyenne l'I.P.Z. commence à agir entre la 3^e et la 5^e heure après l'injection. Sa durée se prolonge au-delà de la 24^e heure. Quant au maximum d'action, il apparaît à des heures différentes suivant les auteurs. Nous donnons au tableau I, l'opinion de certains d'entre eux.

RÉGIME :

Le régime varie avec les auteurs. Ces derniers s'accordent cependant sur la nécessité de fractionner les repas (BOULIN, JONAS, LAWRENCE, RATHERY, SCHWAB) et de prendre des repas nocturnes (BOLLER, MYERS) pour contre-balancer l'effet tardif hypoglycémiant de l'I.P.Z.

Le fait de prendre des glucides à petites doses et fréquemment, provoquerait, comme l'ont montré les travaux de KATSURA [24] confirmés par ceux de SWEENEY [50], une sécrétion d'insuline endogène. Il y aurait ainsi une élévation moindre du niveau des courbes glycémiques. Le phénomène n'existerait pas chez le diabétique grave par suite sans doute, de la suppression complète de la sécrétion interne du pancréas.

En général, on s'en tient à un régime variant entre 160 et 200 grammes de glucides.

INDICATIONS :

Tous les auteurs reconnaissent que l'I.P.Z. est indiquée chez les diabétiques légers (BOULIN, JONAS, KEPLER, RATHERY) et chez les diabétiques à métabolisme basal peu élevé (RELLI).

Les avis sont plus partagés dès qu'il s'agit des diabétiques graves, de coma. KEPLER, MOSENTHAL [33] l'utilisent dans tous les cas, même dans le coma, alors que DELORE [13] la proscriit.

CONTRE-INDICATIONS :

Elle serait contre-indiquée chez les gens menant une vie irrégulière (LAWRENCE), chez ceux qui se livrent à des exercices violents (MOSENTHAL) et chez les sujets présentant une hyperglycémie post-prandiale trop forte ou trop brutale.

Dans le diabète infantile, elle donne de très bons résultats pour NOBECOURT [36], alors que STOTTER [48] la proscriit.

AVANTAGES :

Alors que pour certains (DELORE), la seule supériorité de l'I.P.Z. est de ne nécessiter qu'une seule injection journalière, pour d'autres, outre le fait de réaliser une économie d'insuline (KESTERMANN, PERRAULT [38], STRICK [49]), on a un contrôle plus régulier de la glycémie (BOULIN, KEPLER, KESTERMANN, SCHWAB), évitant des oscillations, sources (?) de lésions dégénératives. On aurait aussi une tolérance aux glucides accrue de 29/100^e (SEYDERHELM) [47], de petites infractions au régime mieux tolérées (BOLLER), une action meilleure dans les comas et les opérations (KEPLER), une action hypoglycémiante plus marquée et une sensibilité plus grande (RABINOWITCH) [39], et, en général, de meilleurs résultats qu'avec l'I.O. (BARDY).

INCONVÉNIENTS ET ACCIDENTS :

L'I.P.Z. qui est d'un maniement délicat (DELORE, BOLLER), par suite d'une inégalité dans sa résorption, contrôle très difficilement la glycémie chez les diabétiques présentant une hyperglycémie très forte et très brutale après les repas (BARDY).

Elle provoque des accidents plus brusques et plus longs (RATHERY) et donne de sévères réactions hypoglycémiques. Il est quelquefois nécessaire d'avoir recours à des doses supérieures à celles de l'I.O. Elle contrôle irrégulièrement la glycosurie chez les diabétiques graves (KEPLER).

Avant d'étudier les accidents, nous signalerons les incidents : intolérance locale : formation de nodules ecchymotiques, urticaire, prurit, pyodermite ; intolérance générale : céphalée due à l'intolérance au zinc (BOULIN), bien décrite par JONAS, accompagnée de nausées, sensation de faim, faiblesse. Les sueurs, les troubles cardiaques, les tremblements et les troubles nerveux se voient plus rarement (JONAS). Ces derniers incidents surviennent surtout au début du traitement, lorsque la dose est trop forte ou que les glucides sont mal répartis.

Dans les accidents, il faut noter, soit par dose trop forte, une aggravation de l'état diabétique (CARRIÉ) [II], des poussées brutales d'acidose ou l'apparition de coma lorsqu'on passe de l'I.O. à l'I.P.Z. ; soit par dose insuffisante, des accidents d'hypoglycémie surtout, qui, quoique moins fréquents qu'avec l'I.O. (MYERS), sont plus sévères et peuvent entraîner la mort (BOLLER, TOLSTOI).

RÉSULTATS :

On a obtenu de très bons résultats avec l'I.P.Z. chez les petits diabétiques, les diabétiques modérés et les diabétiques non consommateurs (BOLLER, JONAS, KEPLER, RATHERY). Par contre, les résultats sont moins bons chez les diabétiques graves (BOLLER, KEPLER, RATHERY), pour lesquels, d'après certains auteurs comme DELORE, l'I.P.Z. serait pourtant une indication majeure. Chez eux, on est souvent amené à associer l'I.O. à

l'I.P.Z. pour avoir un bon contrôle de la glycémie. C'est cette association que nous allons étudier pour terminer cette revue générale rapide de l'I.P.Z.

ASSOCIATION DE L'I.O. A L'I.P.Z.

Pour tous les auteurs, sauf BORRAMEO qui redoute des accidents d'hypoglycémie plus fréquents, on a un avantage considérable à adjoindre une dose d'I.O. et même deux (LAWRENCE) dans le cas où on ne peut arriver à juguler la glycosurie par une dose trop forte d'I.P.Z. qui entraînerait des risques graves d'hypoglycémie. Ou bien on donne l'I.P.Z. le matin et l'I.O. avant le repas du soir (KEPLER), ou bien on réunit les deux insulines dans la même injection (LAWRENCE). Dans ce cas-là, on ne devrait effectuer le mélange qu'au moment même de l'injection, car l'I.O. se détruit en 10 ou 15 minutes dans ces conditions.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE DE L'ÉTUDE DES VARIATIONS NYCTHÉMÉRALES DE LA GLYCÉMIE EN CLINIQUE HUMAINE.

Dès que le diabète fut devenu une entité clinique, différents auteurs, intéressés à la question, cherchèrent à étudier les variations spontanées de la tolérance aux glucides. Pour eux, deux méthodes étaient à envisager : ou bien l'étude de la variation de la glycosurie, ou bien celle de la variation de la glycémie. On pouvait même grouper ces deux recherches et étudier le retentissement de l'une sur l'autre.

Étude de la glycosurie.

AVANT L'INSULINE :

En 1841, BOUCHARDAT, en 1852, TRAUBE notent que la glycosurie varie dans les 24 heures ; le taux le plus élevé est constaté dans la journée, le plus bas dans la nuit.

En 1869, SEEGEN, LEUBE, en 1891, POSNER et EPPENSTEIN trouvent que dans les diabètes graves, une excrétion abondante

de sucre se produit pendant la nuit. En 1906, NAUNYN, en 1907, Von NOORDEN, en 1908, FALTA et GIGON font les mêmes constatations.

AVEC L'I.O.

En 1924, HATLEHÖL (15) constate chez le diabétique non traité, en prélevant les urines par doses fractionnées de quatre heures en quatre heures, une diminution progressive de la glycosurie de 8 heures à 20 heures et une augmentation progressive de 20 heures à 8 heures le lendemain.

En 1934, GROT et SZPIDBAUM (14), en prélevant les urines entre chaque repas et pendant la nuit, notent une diminution progressive de la glycosurie au cours de la journée et durant la nuit.

AVEC L'I.P.Z.

En 1938, AITKEN (1) étudie la durée d'action de l'I.P.Z. en se basant sur le taux de la glycosurie, les prélèvements ayant lieu toutes les trois heures et les sujets faisant huit repas. La glycosurie varie avec la dose d'insuline et avec les malades.

En 1939, SINDONI [44], en étudiant parallèlement la glycémie et la glycosurie, constate qu'il n'y a pas de correspondance quantitative entre le sucre sanguin et la glycosurie chez un grand nombre de diabétiques. On doit donc se baser seulement, d'après lui, sur la glycémie pour établir un traitement correct.

Étude de la glycémie.

D'autres auteurs ont étudié la glycémie et leurs expériences ont été réalisées suivant des modalités différentes.

A) *Variations de la glycémie pendant une fraction de la journée.*

En 1937, MAURIAC, BROUSTET, DUPIN [32] constatent, chez le diabétique d'une part et chez le diabétique traité par l'insuline

ordinaire et nourri d'autre part, en faisant plusieurs prises de sang durant 2 à 3 heures :

1^o) Chez le diabétique sans I.O. : oscillations d'une amplitude de 0,10 à 0,20 pour 1000.

2^o) Chez le diabétique avec I.O. : oscillations d'une amplitude de 0,30 à 0,46 pour 1000 (8 à 10 prises de sang de quart d'heure en quart d'heure).

B) *Variations de la glycémie pendant la période totale de 24 heures chez le sujet diabétique alimenté, avec ou sans I.O.*

Des chercheurs estimant que les variations de la glycémie, au cours d'une brève période de la journée, étaient insuffisantes pour donner une idée exacte de la courbe nyctémérale, se mirent à étudier les variations pendant toute la période des 24 heures, chez le diabétique alimenté, traité ou non par l'insuline.

Nous les classerons en deux groupes différents. Le premier comprendra les auteurs n'ayant fait que quelques prises de sang pendant les 24 heures ; le second, concernant ceux qui en ont fait de nombreuses, nous intéressera davantage.

1^o) En 1925, L. JONAS, T. GRIER, MILLER et IDA TELLER [22] notent chez les diabétiques légers, une fluctuation de la glycémie. La glycémie maxima se situe après le petit déjeuner. Dans le cas où l'intervalle entre le premier et le second repas est inférieur à 3 heures, on a une courbe plus basse après le second repas, si non, on a les mêmes oscillations.

En 1929, SEYDERHELM et OESTREICH notent une glycémie plus haute le matin que le soir (Expérience portant sur 100 diabétiques avec 3 prises de sang avant les trois repas).

2^o) En 1928, NIELS A. NIELSEN [35] trouve chez le diabétique traité par l'insuline ordinaire une glycémie élevée à 10 heures, s'abaissant jusqu'à 18 heures et remontant ensuite (Expérience portant sur 8 diabétiques avec prise de sang toutes les deux heures).

En 1929, Herman LANGE et Jakob SCHLOSS [29] constatent une montée de la glycémie de la 3^e à la 5^e heure de la matinée,

avec les minima à la 23^e heure. Cette montée serait sans rapport avec les repas mais dépendrait de la gravité du diabète (9 à 13 prises de sang durant les 24 heures).

En 1929, JACOBI et BAUMAN [19] voient que chez le diabétique les oscillations sont les suivantes : un abaissement nocturne vers 4 heures et une remontée vers 8 heures. La glycémie a une tendance plus grande à monter l'après-midi lorsqu'elle est plus basse le matin (Expérience avec prise de sang à 8 heures, 12 heures, 18 heures, 22 h. 15, 1 h. 15, 4 h. 15 et 8 heures).

En 1934, GROTT et SZPIDBAUM, d'après les expériences faites sur le diabétique recevant ou non de l'insuline, arrivent à la conclusion suivante :

1^o) *Chez le diabétique sans I.O.* il y a élévation de la glycémie, une à deux heures après chaque repas, puis abaissement passager. Le point le plus élevé de la courbe apparaît le matin à jeun ; il y a ensuite un abaissement l'après-midi et une hyperglycémie après le repas du soir (Expérience effectuée sur 5 sujets : 11 prises de sang de 8 à 20 heures).

2^o) *Chez le diabétique traité par l'I.O.* l'abaissement de la courbe est plus ou moins continu de 8 heures à 20 heures chez ceux qui sont sensibles à l'insuline, et il y a montée glycémique après tous ou certains repas chez les insulino-résistants (Expérience sur 10 sujets : 11 prises de sang de 8 à 20 heures).

En 1934, ERIC MARTIN et SCICLOUNOFF [31] font des expériences sur les diabétiques traités ou non par l'I.O., mais expériences d'hyperglycémie provoquée surtout. Une seule courbe nous intéresse, montrant les variations de la glycémie au cours de la journée chez un diabétique grave avec ou sans insuline (11 à 13 prises de sang de 6 à 19 heures).

La glycémie reste élevée au-dessus de 3 grammes et augmente légèrement après chaque repas, dans le cas où il n'y a pas d'insuline ; alors qu'avec l'I.O. la courbe a tendance à baisser au cours de la journée et ne remonte qu'après le repas du soir.

En 1937, CAROLI et RAMBERT étudient les variations de la glycémie pour pouvoir établir une bonne répartition de l'insuline. Dans le cas cité, ils constatent :

Sans insuline il se produit une hyperglycémie sans grandes oscillations ; 60 grammes de glucides au déjeuner et au dîner ont un très léger effet hypoglycémiant (10 prises de sang dans les 24 heures).

Chez le même sujet recevant 80 U. réparties en 20, 30, 30, avant chaque repas, la glycémie baisse brutalement jusqu'à 24 heures, puis remonte durant le reste de la nuit (6 prises de sang dans les 24 heures).

Avec 60 U. il y a baisse moins brutale, mais glycosurie (4 prises de sang dans les 24 heures).

L'I.O. étant répartie en quatre doses de 10 U. toutes les six heures, la glycémie est alors peu élevée, sans grandes oscillations et avec minima à 3 heures du matin (8 prises de sang dans les 24 heures).

C) *Variations de la glycémie pendant la période totale de 24 heures chez le sujet diabétique à jeun avec ou sans I.O.*

En l'absence de toute prise alimentaire, la glycémie subit-elle des variations ? C'est ce qu'ont essayé d'étudier les auteurs suivants.

En 1924, HATLEHÖL constate que chez le diabétique sans I.O., mis au jeûne absolu durant 3 jours, la glycémie s'abaisse progressivement de 8 heures du matin à 20 heures. Le lendemain, il y a une nouvelle et importante montée de la glycémie qui subit ensuite la même variation que la veille, et remonte à nouveau le lendemain matin. Ce serait l'indice des formes graves diabétiques. Les repas et l'exercice n'influeraient pas sur le phénomène (Expériences faites sur 24 sujets : examen de glycémie de 8 heures à 20 heures ; 5 prises de sang dans les 24 heures).

En 1934, ARVO VESA [52] a fait des observations sur 40 diabétiques : prélèvement de sang et d'urine toutes les deux heures, de 6 heures du matin à 8 heures le lendemain. L'élévation nocturne fait défaut dans les cas légers ; par contre, dans les cas graves, elle commence à 20 heures, progresse jusqu'à 6 heures et monte brusquement entre 6 et 8 heures. La montée nocturne de la glycémie est moins nette chez le sujet alimenté. La glyco-

surie et l'acétonurie subissent des variations parallèles, mais la glycosurie monte moins haut que le laisserait supposer la glycémie.

VESA distingue quatre sortes de diabètes :

- a) Cas bénin, pas de glycosurie, courbe à peu près horizontale.
- b) Cas plus sérieux, descente légère de la glycémie le jour, oscillations la nuit autour de la normale.
- c) Cas moyen, descente le jour et montée la nuit.
- d) Cas grave, baisse légère le jour, sans revenir à la normale, montée la nuit.

En 1935, A. LANDAU, Mme T. HERCENBERG et I. BEILESS notent la chute progressive de la glycémie à partir de la première prise de sang, durant 18 à 20 heures, sauf dans un cas où ils ont constaté une réascension chez le diabétique à jeun.

En 1935, RATHERY, ROY et CONTE [40] estiment qu'on doit étudier la glycémie chez le diabétique en état de jeûne et ne recevant pas d'insuline. Il espèrent ainsi éliminer les erreurs dues à l'ingestion des glucides et aux effets de l'I.O., et établissent ainsi des courbes dont ils tirent les conclusions suivantes :

Pendant la période de 24 heures, le taux de la glycémie subit des oscillations qui sont de plus en plus marquées avec l'aggravation du diabète. Mais ces variations sont très différentes suivant chaque diabétique et chez le même diabétique à quelques jours d'intervalle (4 à 5 prises de sang dans les 24 heures).

On peut citer aussi pour mémoire, les travaux de FORSGREN et de MOLLERSTROM que nous n'avons pu étudier.

D) *Variations de la glycémie pendant la période totale de 24 heures chez le sujet traité par l'I.P.Z.*

En 1937 commence la période des recherches sur l'I.P.Z. Les travaux vont se multiplier pour essayer d'étudier les répercussions de cette nouvelle insuline sur les variations nycthémérales de la glycémie.

Cette année-là, en effet, MYERS et PERKIN étudient les effets comparés des nouvelles préparations d'insuline sur la courbe

glycémique. Ils donnent les résultats avec l'insuline protamine, l'I.P.Z., l'I.P.Calcium, l'insuline cristalline et l'I.O.

Chez les diabétiques recevant la même dose d'I.O. ou d'insuline cristalline, donnée à 7 h. 40 et à 18 heures, ils ont comparé la glycémie avant le petit déjeuner et 3 heures après chaque repas. A jeun, le niveau de la glycémie était très haut et baissait durant 8 heures : il augmentait durant la nuit jusqu'à la précédente valeur. Les deux courbes étaient parallèles. Avec l'insuline protamine, les malades avaient une glycémie basse à jeun ; elle augmentait rapidement après les repas, mais descendait durant le reste de la journée, et redevenait basse pendant la nuit.

Les mêmes auteurs étudient ensuite sur 10 diabétiques graves, l'effet d'une seule injection d'I.P.Z., d'I.P.Calcium et d'I.O. à 7 heures. Ils constatent que la glycémie est mieux contrôlée avec l'I.P.Z.

En janvier 1938, MOSENTHAL [33] étudie la courbe glycémique chez le diabétique moyen ou grave, sans insuline, à jeun et après les repas, puis expérimente après injection d'I.P.Z.

1^o) *Sans insuline.*

a) *A jeun.* La glycémie monte chez le diabétique grave et baisse au contraire chez le diabétique moyen, au courant de la journée.

b) *Après la prise de repas.* MOSENTHAL retient cinq types de courbe :

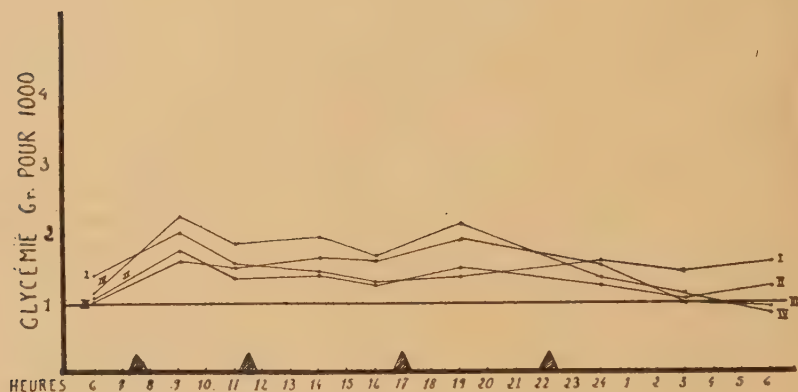
- augmentation après le repas,
- inchangée après le repas,
- augmentant après le petit déjeuner et le souper,
- descente après le lunch,
- montée puis chute après chaque repas.

2^o) *Avec I.P.Z.*

Chez les diabétiques, après l'I.P.Z., les courbes sont très différentes suivant le nombre d'unités injectées. Cependant elles ont une tendance générale à monter après chaque repas. Il y a ensuite chute brusque et enfin descente au cours de la nuit.

Le taux le plus bas est en général à 6 heures (9 à 10 prises de sang dans les 24 heures). (Voir graphique I.)

A la même époque, SCHWAB [46] étudie aussi les effets comparés de l'I.O. et de l'I.P.Z. sur 9 cas de diabète. Il donne deux courbes et arrive à conclure que l'I.P.Z. ne se manifeste qu'après 6 heures, peut avoir une action pendant 24 heures et évite les oscillations (4 prises de sang dans les 24 heures).



GRAPHIQUE I (d'après MOSENTHAL, in *J.A.M.A.*).

COURBE I 10 à 20 U. d'I.P.Z. (6 cas).

COURBE II 20 à 40 U. d'I.P.Z. (7 cas).

COURBE III 40 à 60 U. d'I.P.Z. (5 cas).

COURBE IV 60 à 80 U. d'I.P.Z. (6 cas).

Les repas sont figurés par les triangles hachurés.

En mai 1938, BOLLER et PILGERSTORFER [5] étudient la courbe nycthémerale de la glycémie durant plusieurs jours à la suite d'injections d'I.P.Z. Après une seule injection, la glycémie, qui avait baissé, augmente à nouveau 19 à 24 heures après. Elle augmente d'autant plus vite qu'elle avait beaucoup baissé. Avec un régime riche en glucides, par repas fractionnés, les oscillations sont d'ampleur moindre. L'action retardée de l'I.P.Z. se conserve jusqu'à 34 heures. L'hypoglycémie apparaît

très souvent durant la nuit. Il est donc intéressant de connaître la glycémie entre 3 et 6 heures pour établir un régime.

Ils étudient également les urines par doses fractionnées : après le premier repas, le deuxième et le troisième, et durant la nuit. Ils constatent une diminution progressive de la glycosurie.

En juillet 1938, les mêmes auteurs [6] observent deux cas de diabète aboutissant à un coma hypoglycémique mortel. Ils donnent deux courbes de la variation nycthémerale de la glycémie.

Dans le premier cas, ils constatent la chute de la glycémie au cours de la journée et sa tendance à remonter à partir de 14 heures (8 prises de sang de 8 à 22 heures).

Dans le deuxième cas, la courbe est étudiée durant 5 jours de suite. Il ressort de cette courbe qu'il y a une chute progressive de la glycémie, avec semble-t-il, des variations plus considérables lorsque la glycémie est plus haute (8 prises de sang dans les 24 heures).

BARDY, en 1938 également, poursuit les mêmes expériences que SCHWAB, sur 18 diabétiques. Les résultats très variables suivant les cas ne permettent pas d'en tirer une loi générale (4 prises de sang dans les 24 heures).

JONAS et SAILEROVA, en 1938, constatent que la courbe glycémique, au cours des 24 heures qui suivent l'injection, présente plusieurs dépressions ondulatoires marquées surtout entre 20 et 22 heures. La baisse de la glycémie dure 24 heures et plus quelquefois. Son importance et sa précocité dépendent de la dose utilisée.

LANDAU et VASKMANN [28], la même année, font des recherches sur la glycémie chez un sujet de 17 ans avec diabète acidotique et fièvre. Ils l'observent d'abord avec 50 grammes de glucides sans insuline, avec 20 unités, puis avec 55 unités d'I.O. et après avec 20 unités, puis 40 unités d'I.P.Z. Ils constatent que l'I.P.Z. agit plus lentement et plus longtemps que l'I.O., et que la courbe est bien plus régulière.

En 1939, LAWRENCE [30] nous donne deux courbes de glycémie : l'une dans un cas moyen avec 32 unités d'I.P.Z., montre trois clochers au cours de la journée, en rapport avec les repas et une chute de la glycémie consécutive. La deuxième, établie chez un diabétique grave traité successivement avec l'I.P.Z., puis avec l'I.P.Z. + l'I.O., peut affecter deux formes : dans le premier cas, il y a élévation subite de la glycémie après le breakfast et son maintien à un taux élevé — entre 2 grammes et 2 gr. 50 — jusqu'à 23 heures, moment à partir duquel il admet la chute de la glycémie (le malade reçoit 40 U. d'I.P.Z.). Dans le deuxième cas, il se produit une élévation moins notable, après le breakfast, une chute à 13 heures et une élévation continue jusqu'à 23 heures, moment où LAWRENCE fait partir la chute de la glycémie — 40 U. d'I.P.Z. + 12 U. d'I.O. — (8 prises de sang dans 24 heures).

SALVAGNIAC, en 1939, [43] s'occupe lui aussi de la variation nycthémérale de la glycémie et de la glycosurie chez un diabétique traité par l'I.P.Z., à des jours différents. Il constate la variation parallèle de la glycosurie et de la glycémie. La glycémie à jeun est la plus basse. Il y a ensuite augmentation jusqu'à 16 heures et chute à partir de ce moment-là, pour revenir au taux initial. Chez le même malade auquel on donne en plus une dose d'I.O., on assiste à une dissociation des courbes glycémiques et glycosuriques. La glycosurie est nulle au moment où la glycémie est la plus haute. La glycémie augmente légèrement jusqu'à 16 heures pour redescendre à son niveau initial à 8 heures. Il se produit une chute de la glycosurie à 16 heures et une remontée jusqu'à 22 heures ; une redescende par la suite.

Enfin, en 1941, BOULIN [9] étudie la variation de la glycémie au cours des 24 heures. Ses expériences portent sur 41 sujets, 3 normaux et 38 diabétiques, dont 4 traités par le régime, 16 par l'I.O., 18 par l'I.P.Z. Il mesure la glycémie toutes les heures de 8 à 20 heures. Malheureusement les courbes ne sont pas données et nous ne pouvons connaître que les maxima et les minima. Il arrive aux conclusions suivantes :

Chez le diabétique au régime seul, la glycémie à jeun est la plus basse de la journée.

Chez le diabétique traité par l'insuline, la glycémie à jeun est intermédiaire entre la minima et la maxima ; chez celui traité par l'I.O., elle est plus près de la maxima, alors que celui traité par l'I.P.Z. l'a plus près de la minima.

D'autre part, il remarque des variations très importantes lorsque la glycémie à jeun s'élève au-dessus de 1 gr. 80.

En définitive, reprenant la théorie de RATHERY, il trouve indispensable de faire plusieurs dosages pour avoir une idée exacte du diabète.

DISCUSSIONS DE CES DIFFÉRENTS TRAVAUX.

Des différents travaux dont nous avons donné l'historique, il résulte que :

a) *Chez le diabétique grave à jeun*, la courbe hyperglycémique baisserait jusqu'à 20 heures, puis remonterait jusqu'à 8 heures du matin, pour subir à nouveau la même variation.

b) *Chez le diabétique alimenté non traité*, la glycémie varie de façons très différentes, suivant les auteurs et suivant la gravité du diabète, et chez le même auteur suivant les cas. MOSENTHAL envisage cinq types de courbe.

c) *Chez le diabétique traité par l'I.O.*, la glycémie baisse de 8 à 20 heures, puis remonte au cours de la nuit jusqu'à 8 heures du matin, lorsque l'on donne de fortes doses d'I.O. Chez le diabétique léger, la courbe tend vers l'horizontale.

d) *Chez le diabétique traité par l'I.P.Z.*, la glycémie tend à augmenter dès la première prise alimentaire, pour se maintenir à un niveau constant au cours de la journée et se met à baisser au cours de la nuit. Les oscillations sont d'autant plus marquées après chaque repas que la glycémie est plus élevée.

Ainsi, chez le diabétique à jeun comme chez le diabétique grave recevant de fortes doses d'I.O., nous voyons une variation à peu près semblable de la courbe ;

— chez le diabétique léger avec petite dose d'I.O. les variations sont minimales ;

— chez le diabétique recevant son injection d'I.P.Z., le matin avant le petit déjeuner, on assiste seulement au cours de la soirée à la chute de la glycémie.

A quelle raison attribuer ces variations ?

Pour HATLEHÖL, le sommeil jouerait un rôle dans la remontée de la glycémie durant la nuit, par suite d'une modification du métabolisme basal. VESA critique cette conception.

FORSGREN, MOLLESTRÖM pensent à une variation cyclique du contenu glycogénique du foie et à une périodicité connexe de la sécrétion biliaire.

BASTIEN, BOUISSET, BUGNARD et ROUZAUD [3] font intervenir le pH des humeurs. Les sécrétions intestinales créant des vagues d'acidité seraient contemporaines de l'hypoglycémie, alors que les sécrétions gastriques créant des vagues d'alcalinité, donneraient de l'hyperglycémie.

JACOBI, BAUMAN et POLLAK expliquent ainsi l'ascension matinale : le niveau du sucre sanguin étant lui-même un facteur régulateur, l'ascension serait une réponse à l'abaissement antérieur. Le même fait pourrait être expliqué par l'hyperadrénalinémie matinale, donnant une élévation de la tension artérielle et par suite une augmentation de la glycémie.

NEUMARK a une idée analogue en attribuant ces variations à une hyperexcitabilité du système végétatif.

Mais en dehors de ces variations générales de la courbe, nous relevons sur toutes celles pour lesquelles les auteurs ont fait de nombreux prélèvements, des oscillations plus ou moins marquées, en rapport avec les repas.

Les expériences de SWEENEY indiquent que les glucides excitent les métabolismes hydrocarbonés. Cette excitation manque le matin, après plusieurs heures de jeûne. Seul le petit déjeuner avec sa dose de glucides, peut rompre cet état. L'organisme non préparé, réagit contre cette excitation par une production relativement faible de l'insuline endogène, d'où élévation marquée de la courbe. Cette réaction du pancréas sera meilleure à midi et encore plus après le repas du soir.

L'effet Staub, identique, qui s'observe chez le sujet sain,

se retrouve chez les diabétiques traités. Il consiste en ce fait : lorsqu'on fait ingérer à un sujet normal, deux repas hydrocarbonés, séparés par un certain intervalle, le deuxième repas ne provoque qu'une réascension de la glycémie moindre que le premier. La sécrétion d'insuline déclenchée par le premier repas s'opposerait ainsi à la réascension due au second. Nous pensons que chez le diabétique grave, l'effet Staub serait encore plus marqué.

Critiques.

Nous reprocherons à plusieurs expérimentateurs de n'avoir fait que quelques prélèvements au cours de la journée. BARDY reconnaît dans sa thèse y avoir été obligé par les nécessités du service hospitalier. Grâce à la compréhension du Professeur RIMBAUD, nous avons pu éviter cet écueil.

Le fait d'employer la méthode Bang (HATLEHÖL, GROTT), ne nous paraît pas, comme à RATHERY, une source d'erreur. Si elle ne donne pas la glycémie exacte, le fait de l'employer constamment entraîne des chiffres comparables et donne une idée précise des variations de la glycémie.

Enfin, la plupart des auteurs n'ont pas étudié parallèlement la glycémie et la glycosurie. Malgré les observations de SINDONI, la glycosurie nous paraît, ainsi qu'à MAURIAC, une source très précieuse de renseignements.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

MÉTHODE ET TECHNIQUE

Nous avons étudié les variations de la glycémie chez le diabétique traité successivement par l'I.O. puis par l'I.P.Z.

Le sujet étudié prenait ses repas aux heures habituelles de l'hôpital, c'est-à-dire 7 h. 30, 11 heures et 17 heures.

Nous faisons 12 prélèvements de sang veineux au cours des 24 heures, en général aux heures suivantes : 7 h. 30, 9 h. 30, 11 h., 12 h. 30, 14 h., 16 h., 17 h., 18 h., 20 h., 22 h., 24 h., 7 h. 30.

Le prélèvement consistait en 1/2 centimètre cube environ de sang recueilli dans des tubes où nous avons fait évaporer 0 cm³ 5 de fluorure de sodium à 1 pour 100. Nous pouvions ainsi faire sur chaque prélèvement deux dosages au moins de glycémie par la micro-méthode d'Hagedorn-Jensen.

Au début de nos expériences, nous n'étudions pas la glycosurie fractionnée, mais il nous est apparu utile de le faire. Nous avons donc prélevé les urines, soit en trois fois, de 7 à 11 heures, de 11 à 17 heures et de 17 à 7 heures ; soit en quatre fois, de 7 à 11 heures, de 11 à 17 heures, de 17 à 24 heures et de 24 à 7 heures.

Entre les expériences faites à des jours différents, nous suivions la glycosurie du malade : glycosurie totale des 24 heures (1).

(1) Les dosages de la glycosurie sont dus à l'obligeance de Mlle NICOLAS et du Docteur LAZERGES, Chef de Laboratoire.

A) EXPÉRIENCES AVEC L'I.O.

Première observation.

V... Antonio, 32 ans, (médecin espagnol réfugié à Montpellier à la suite de la guerre civile espagnole), en mai 1932, à la suite d'un contact avec un fil électrique d'un appareil de radiologie constate une diminution de son appétit, de la polydipsie et de la polyurie, avec amaigrissement de 4 kilogs en un mois.

Après examen complet, le Professeur CARRASCO Formiguera lui prescrit un régime et 20 unités d'I.O. Novo par jour, 10 avant chaque repas. Il présente alors des troubles anaphylactiques. On suspend l'insuline et on réduit le régime en glucides. Mais il ne peut assurer son service.

En 1933, il essaye l'insuline Bayer qui ne donne aucun accident. Le Professeur CARRASCO Formiguera lui prescrit 30 U. d'insuline par jour et 150 grammes de glucides.

Le malade est très bien équilibré, ne présente plus de sucre dans les urines. L'amaigrissement est arrêté.

En 1936, en raison des circonstances, ne pouvant suivre strictement un régime, il augmente sa ration de glucides et prend 40 U. d'insuline par jour. Au début, il reste bien équilibré. Mais l'amaigrissement réapparaît après un épisode d'intoxication intestinale, durant la retraite de Catalogne.

Il a un coma hypoglycémique.

Passé en France, dans un camp de concentration, il n'a plus de régime et prend alors 50 U. d'insuline par jour.

Il entre au service du Professeur RIMBAUD le 15 février 1939. On constate alors :

Polyphagie, polydipsie, polyurie.

Amaigrissement important	Taille : 1 m. 71
	Poids : 55 kg 800
Examen des urines	Quantité : 1500 cc.
	Sucre : 22 gr. 71
	Acétone : néant

Examen du sang Glycémie : 2 gr. 66
 Réserve alcaline : 59, 80 pour 100
 Cholestérolémie : 2,14

On le met, le 18 février 1939, à 180 gr. de glucides avec 50 U. d'I.O.

On monte successivement jusqu'à 70 U. en baissant le régime à 160 gr. de glucides.

Mais durant toutes ces expériences il sera impossible d'obtenir une glycosurie à peu près constante, car nous avons affaire à un malade qui entre dans le cadre des diabètes instables de Falta.

Le 20 mars 1939, nous établissons notre première courbe (courbe I ; graphique II).

Le sujet reçoit alors 35 U. à 11 et à 17 heures.

Régime .. 168 gr. de glucides
 107 gr. de protides
 85 gr. de lipides
Poids ... 55 kilogs

<u>Heures</u>	<u>Glycémie</u>	<u>Heures</u>	<u>Glycémie</u>
7 h. 30	3,25	17 h.	1,95
10 h.	3,2	18 h.	2
11 h.	3,1	20 h.	1,7
12 h. 30	3	22 h.	1,55
14 h.	2,75	24 h.	1,15
16 h.	2,35	7 h. 30	1,35

Glycosurie ... 33 gr. pour 1600 cc. d'urine
Acétone Néant

Le 14 avril 1939, nous établissons notre seconde courbe (courbe II ; graphique II).

Durant ce laps de temps, le sujet a engraisé. Sa glycosurie a varié entre 10 et 75 gr. par jour sans acétonurie pour une quantité d'urine oscillant entre 1500 et 2000 cc.

Le malade reçoit 35 U. à 11 heures et à 17 heures.

Régime .. 160 gr. de glucides
 102 gr. de protides
 90 gr. de lipides
Poids ... 59 kg 300

Heures	Glycémie	Heures	Glycémie
7 h. 30	3,05	17 h.	2,1
10 h.	4,50	18 h.	1,90
11 h.	4,40	20 h.	1,55
12 h. 30	4,45	22 h.	1,45
14 h.	4,15	24 h.	1,50
16 h.	2,80	7 h. 30	2,9

Glycosurie ... 25 gr.

Acétone Néant pour 1000 cc.



GRAPHIQUE II.

20/3/39 COURBE I 35 U. d'I.O. à 11^h et à 17^h.

14/4/39 COURBE II 35 U. d'I.O. à 11^h et à 17^h.

31/1/41 COURBE III 20 U. d'I.O. à 7^h30, 40 U. à 11^h30 et 17^h30.

Courbe a : glycosurie.

19/1/41 COURBE IV 30 U. d'I.O. à 11^h et à 17^h.

Courbe b : glycosurie.

Les repas sont figurés par les triangles hachurés.

Deuxième observation.

B..., chez qui la glycosurie est très bien maîtrisée, à l'encontre du précédent.

Diabétique employé à l'hôpital. Suivi depuis 1938.

Poids 74 kg 400

Taille 1 m. 68

Nous établissons sa courbe le 31 janvier 1941 (courbe III graphique II).

Le sujet seçoit 100 U. réparties ainsi : 20 U. après le petit déjeuner, 40 U. après chaque repas.

Il continue à vaquer à ses occupations durant la journée.

Régime .. 200 gr. de glucides
80 gr. de protides
60 gr. de lipides

Heures	Glycémie	Glycosurie pour 100	Heures	Glycémie	Glycosurie pour 100
7 h. 30	2,84	22,71	17 h.	1	0
9 h. 30	2,71	22,71	18 h.	0,81	0
11 h.	1,64	0	20 h.	1	0
12 h. 30	1,65	0	22 h.	0,97	0
14 h.	1,41	0	24 h.	1,04	11,50
16 h.	1,08	0	7 h. 30	2,97	11,50

Quantité totale d'urine ... 2450 cc.

Glycosurie 17 gr.

Acétone Néant

Réserve alcaline 42,04

Troisième observation.

G... François, 34 ans.

Diabétique à glycosurie bien maîtrisée. Employé à l'hôpital.

Il présente en novembre 1941 des douleurs dans la région sacro-iliaque droite, qui le font hospitaliser.

Il a un régime à 150 gr. de glucides, avec 100 U. d'I.O. en deux fois.

En décembre, on baisse l'insuline :

le 4 à 80 U.,

le 9 à 60 U.

Le malade présente alors un amaigrissement qui s'accroît malgré un diabète bien traité, avec fièvre oscillant entre 38° et 39°, sans aucun signe clinique. On fait une radiographie qui révèle une granulie pulmonaire.

Le 19 janvier nous établissons sa courbe (courbe IV ; graphique II). Le malade à ce moment-là est très bien équilibré du point de vue diabète.

Il mesure 1 m. 72 et pèse 65 kg.

Il reçoit 30 U. à 11 heures et 30 U. à 17 heures.

Régime .. 165 gr. de glucides

72 gr. de protides

30 gr. de lipides

<i>Heures</i>	<i>Glycémie</i>	<i>Glycosurie pour 100</i>	<i>Heures</i>	<i>Glycémie</i>	<i>Glycosurie pour 100</i>
7 h. 30	2	11,35	17 h.	1,62	2,27
9 h. 30	2,49	11,35	18 h.	1,24	2,27
11 h.	2,04		20 h.	1,48	2,27
12 h. 30	2,69	n'a pas	22 h.		2,27
14 h.	2,27	uriné	24 h.	1,47	4,54
16 h.	1,77		7 h. 30	1,46	4,54

Quantité totale d'urine ... 1200 cc.

Glycosurie 7 gr. 73

Acétone Néant

B) EXPÉRIENCES AVEC L'I.P.Z.

Nous avons établi trois courbes sur le sujet de l'observation I (I).

Le 19 avril 1939 le sujet a une glycosurie de 30 gr. pour 1.500 cc. d'urine. Acétone : néant.

Le 20 avril, nous établissons une première courbe (courbe I ; graphique III).

Le sujet pèse 59 kg.

Il reçoit 27 U. d'I.P.Z. à 7 heures, le matin.

Régime .. 160 gr. de glucides

102 gr. de protides

90 gr. de lipides

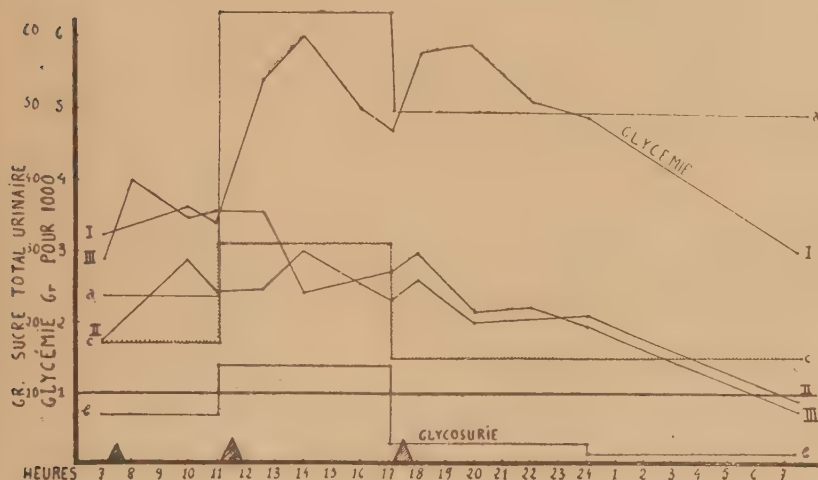
(1) Je remercie ici M. SARRAN, interne des Hôpitaux, qui m'a aidé dans la prise de cette observation.

Heures	Glycémie	Heures	Glycémie
7 h.	3,2	17 h.	4,7
10 h.	3,6	18 h.	5,80
11 h.	3,4	20 h.	5,90
22 h. 30	5,4	22 h.	5,10
14 h.	6	24 h.	4,90
16 h.	5	7 h. 30	3

Quantité totale d'urine ... 4 litres

Glycosurie 235 gr.

Acétone Présence légère



GRAPHIQUE III.

20/4/39 COURBE I 27 U. d'I.P.Z. à 7h,

26/5/39 COURBE II 55 U. d'I.P.Z. à 7h. Courbe b : glycosurie.

16/6/39 COURBE III 53 U. d'I.P.Z. à 7h. Courbe c : glycosurie.

6/5/39 COURBE a : glycosurie.

Les repas sont figurés par les triangles hachurés.

Le sujet est suivi tous les jours et l'on peut résumer les faits particuliers observés dans l'intervalle séparant la courbe I de la courbe II.

<i>Jours</i>	<i>Quantité d'urine</i>	<i>Glycosurie</i>	<i>Acétone</i>	<i>I.P.Z.</i>	<i>Observations</i>
21/IV	7 litres	381 gr.	0	27 U.	A partir de 9 h. malaise qui cesse après le repas de 11 heures.
22	4 l. 5	245	0	27 U.	Malaise toute la journée. Perte d'appétit.
23	4 l.	227	0	30 U.	Asténie. Polydipsie.
24	4 l.	236	+++	»	Malaise.
25	4 l.	236	+	»	Malaise. Perte totale de l'appétit.
26	2 l. 80	220	0	35 U.	Malaise disparaît. Polydipsie continue.
27	5 l. 5	287	+	»	Appétit reparaît. Polydipsie et polyurie augmentées.
28	4 l. 5	194	+	»	Légère céphalée mais bon état général. Polydipsie diminue.
29	5 l. 5	323	+	»	Polyurie marquée surtout la nuit.
30	4 l.	199	++	»	Céphalée nocturne. Polydipsie.
1/V	5 l. 5	237	+	»	Polydipsie et polyurie. Poids : 57 kg
2	4 l.	245	+	»	» »
3	4 l.	227	+	40 U.	Diminution de la polydipsie.
4	2 l.	90	0	»	Polydipsie et polyurie considérablement diminuées.
5	3 l. 200	134	0	»	Bon état général.
6	2 l. 800	149	0	»	» »

Le 6, nous pratiquons l'étude des urines fractionnées :

<i>Heures</i>	<i>Quantités</i>	<i>Glycosurie p. 100</i>
7 à 11 h.	500	47,70
11 à 17 h.	1,100	57,91
17 à 7 h.	1,200	45,43

Nous continuons à suivre le malade :

<i>Jours</i>	<i>Quantité d'urine</i>	<i>Glycosurie</i>	<i>Acétone</i>	<i>I.P.Z.</i>	<i>Observations</i>
7/V	4 l.	181	Présence légère	40 U.	Bon état général.
8	3 l. 5'	189	0	»	Céphalée le matin qui cesse au repas.
10	2 l. 5	147	Présence	»	Bon état général. Poids 59 kg.
11	4 l.	190	0	45 U.	» »
12	2 l. 5	130	+	»	Diminution de la poly- urie et de la polydipsie.
14	2 l. 85	145	0	»	Bon état. Très bon appétit. Poids 59 k. 500
16	3 l.	173	0	»	» »
17	2 l.	99	0	»	» »
18	2 l. 5	119	Présence	48 U.	» »
20	1 l. 5	73	0	»	» »
21	2 l. 25	112	0	»	Céphalée durant tout le jour.
22	2 l. 25	120	0	»	Polydipsie vers le soir.
23	2 l. 5	130	0	»	Bon état.
24	1 l. 75	95	0	53 U.	»
25	1 l. 25	36	0	55 U.	»

Le 26 juin nous établissons notre seconde courbe (courbe II ; graphique III).

Le sujet pèse 60 kg.

Il reçoit 55 U. d'I.P.Z. à 7 heures.

Régime .. 160 gr. de glucides
102 gr. de protides
90 gr. de lipides

<i>Heures</i>	<i>Glycémie</i>	<i>Quantité d'urine</i>	<i>Glycosurie pour 100</i>
7 h.	1 gr. 75	300	20,44
10 h.	2 gr. 85		
11 h.	2 gr. 40	500	27,25
12 h. 30	2 gr. 45		
14 h.	3 gr.		
16 h.	2 gr. 55		
17 h.	2 gr. 30	600	2,27
18 h.	2 gr. 60		
20 h.	2 gr.		
24 h.	2 gr. 10	200	5,57
7 h. 30	0 gr. 90		

Il présente une forte céphalée toute la journée, disparaissant la nuit. Bon appétit. Ni polydipsie, ni polyurie.

Nous continuons à suivre le diabétique et pouvons résumer jusqu'à la courbe III, les principaux faits dans un tableau identique aux précédents.

<i>Jours</i>	<i>Quantité d'urine</i>	<i>Glycémie</i>	<i>Acétone</i>	<i>I.P.Z.</i>	<i>Faits cliniques</i>
29/V	2 litres	37,40	0	55 U.	Bon état général.
30	1 l. 75	67	0	»	Céphalée cessant après le repas de 12 heures.
31	1 l. 50	34	0	»	Bon état général.
1/VI	1 l. 75	47	0	53 U.	» »
2	2 l.	104	0	»	» »
4	1 l. 8	85	0	»	» »
5	2 l. 25	97	0	»	» »
7	2 l.	81	0	»	» »
8	0 l. 25	3	0	»	» »
9	1 l. 75	11	0	»	» »
10	0 l. 75	11	0	»	» »
12	1 l. 75	27	0	»	» »
13	1 l. 25	31	0	»	» »
14	1 l. 79	20	0	»	» »

Le 16 nous établissons la troisième courbe (courbe III ; graphique III).

Le sujet pèse 60 kg.

Il reçoit 53 U. d'I.P.Z. à 7 heures.

Régime .. 160 gr. de glucides
102 gr. de protides
90 gr. de lipides

<i>Heures</i>	<i>Glycémie</i>	<i>Quantité d'urine</i>	<i>Glycosurie p. 100</i>
7 h. 30	2 gr. 85		
8 h.	3 gr. 95	300	54,41
10 h.	3 gr. 45		
11 h.	3 gr. 55		
14 h. 30	3 gr. 55	700	43,15
16 h.	2 gr. 40		
17 h.	2 gr. 7	500	24,98
18 h.	3 gr.		
20 h.	2 gr. 15		
22 h.	2 gr. 20		
24 h.	1 gr. 95		
7 h. 30	7 gr. 50		

Lorsque nous avons commencé ces recherches au début de 1939, nous pensions pouvoir établir d'autres courbes. Malheureusement la guerre nous empêcha de continuer ce travail, et lorsque nous voulûmes le reprendre en 1941, des difficultés matérielles s'élevèrent et le manque total d'I.P.Z. nous obligea à suspendre nos travaux. Le régime par suite des difficultés du ravitaillement ne permettait pas de prévoir à l'avance quelle serait la teneur en glucides des repas et nos diabétiques traités par l'I.O. ne faisaient leurs piqûres qu'après le repas, mettant le nombre d'unités à injecter en rapport avec la quantité des glucides qu'ils venaient de recevoir. Avec l'I.P.Z., il était impossible de suivre cette méthode et nous avons dû nous abstenir afin d'éviter des accidents.

Aussi, est-ce sur des chiffres moins nombreux que nous devons entreprendre nos discussions et essayer de tirer quelques conclusions.

TROISIÈME PARTIE

DISCUSSION ET INTERPRÉTATION DE NOS RECHERCHES.

Dans les pages qui suivent, nous nous proposons d'analyser nos résultats et de les comparer à ceux de certains auteurs. Les principales questions que nos recherches vont nous permettre de discuter sont les suivantes :

1^o) Quelles sont les différences existant entre les courbes chez le diabétique traité par l'I.O. et celles chez le diabétique traité par l'I.P.Z. ?

2^o) Peut-on comparer la glycémie à la glycosurie ?

3^o) A quelles causes attribuer les différences des courbes ?

4^o) L'I.P.Z. présente-t-elle des avantages sur l'I.O. dans le traitement du diabète ?

On pourra nous objecter l'insuffisance du nombre de nos observations pour trancher ces questions. Mais lorsqu'on apporte des faits concordants dans des expériences bien suivies, avec des prélèvements nombreux, identiques entre eux, en précisant les conditions de l'expérience, on peut se permettre de penser qu'ils représentent la réalité des faits en général.

1^o) Différences entre les courbes de l'I.O. et de l'I.P.Z.

Variations. — Alors que chez le diabétique traité par l'I.O., nous voyons la glycémie tendre généralement à baisser après la 13^e heure pour remonter à partir de la 24^e, chez le diabétique traité par l'I.P.Z., la glycémie s'élève après le petit déjeuner, reste à un taux élevé jusqu'à 24 heures et ne tend à baisser qu'à partir de ce moment-là.

Oscillations. — Chez le diabétique traité par l'I.O., nous ne constatons que dans la courbe IV des oscillations marquées après chaque repas. Dans la courbe II seule, le petit déjeuner a une influence très marquée dont nous donnons les chiffres.

Nos courbes diffèrent de celles de la plupart des auteurs, en cela qu'elles portent sur des diabétiques graves qui reçoivent une forte dose d'insuline. Ce fait explique la différence.

Chez le diabétique traité par l'I.P.Z. nous constatons des oscillations très différentes suivant les courbes. En effet, nous avons cherché les variations de la glycémie en donnant des doses progressives d'I.P.Z.

Dans la courbe I, alors que le sujet n'est pas équilibré, il se produit des oscillations très marquées après chaque prise alimentaire. Dans la courbe II, les oscillations sont moins marquées sauf après la première prise alimentaire.

La courbe III, où le sujet est équilibré, a des oscillations peu marquées et son profil se rapproche fortement de la courbe II. Elle n'en diffère que par son point de départ qui s'explique : le malade par crainte de crise hypoglycémique ayant ingéré de nombreux morceaux de sucre la nuit précédente.

2^o) Peut-on comparer la glycosurie à la glycémie ?

Malgré l'opinion de SINDONI, il nous apparaît d'après nos courbes (III et a, IV et b, graphique 2 ; II et b, III et c, graphique 3), ainsi que d'après celles d'HATLEHÖL, que les variations de la glycosurie sont le reflet de celles de la glycémie. Elles ne peuvent évidemment pas donner une image exacte de celle-ci, mais elles permettent d'en avoir une vue générale et de se baser dessus pour fixer un traitement.

Ceci nous paraît très important. Il est en effet facile d'établir une courbe de glycosurie, tandis qu'une courbe de glycémie donne beaucoup de peine et au diabétique et au médecin.

3^o) A quelles causes attribuer les variations et les oscillations ?

Les variations de la glycémie chez le diabétique traité par l'I.P.Z. diffèrent dans ce fait qu'au lieu de remonter au cours de la nuit, celle-ci tend au contraire à descendre. Donc en dehors des différentes hypothèses que nous avons déjà envi-

sagées lors de la discussion des travaux des autres expérimentateurs, il nous faut essayer de trouver à quelle cause attribuer cette différence. Il nous semble qu'elle réside toute dans l'emploi de l'I.P.Z.

L'I.O., injectée avant ou après chaque repas, remplace la décharge d'insuline endogène qui se produirait chez un être normal. Son effet est rapide et s'accumule peu. On peut cependant envisager, comme chez le sujet normal, un effet Staub et nos courbes semblent bien montrer ce fait. Vers 24 heures l'effet hypoglycémiant de l'I.O. ayant complètement disparu, la glycémie a tendance à remonter, ainsi qu'elle le fait d'ailleurs chez le sujet normal.

Au contraire, l'I.P.Z. injectée le matin dans nos expériences, comme dans celles de MOSENTHAL qui sont les plus nombreuses, ne commence à agir que tardivement. Aussi assistons-nous à ces élévations brusques après le petit déjeuner, élévations qui vont en s'atténuant malgré une plus grande quantité de glucides ingérés, l'I.P.Z. commençant à agir. Mais à 24 heures, alors qu'il n'y a plus d'ingestion de glucides, l'I.P.Z. continue à agir et son effet n'étant plus contre-balancé par un apport de glucides la glycémie continue à descendre.

D'où pour certains auteurs, la nécessité de faire de nombreux repas, dont certains le soir, pour éviter un apport massif de glucides et rendre cet apport constant.

Il nous paraît plus logique de maintenir l'habitude des trois repas pour éviter toute modification à la vie courante (l'I.P.Z. a été proposé dans le but de rendre la vie du diabétique plus normale) et de baser le moment de l'injection soit sur la courbe glycémique, soit, pour plus de commodité, sur la courbe glycosurique.

Dans le cas de notre diabétique il nous semble que l'injection aurait dû être pratiquée vers 23 heures.

Si nous considérons le profil général des courbes de glycémie d'I.O. et d'I.P.Z., nous voyons qu'elles sont franchement opposées. Avec l'I.O. nous avons une courbe à convexité dirigée vers le bas. Avec l'I.P.Z. la convexité est dirigée vers le haut. Les glycémies à jeun sont également opposées. Alors qu'avec

l'I.O., elles marquent le point maximum de la courbe et peuvent ainsi traduire la gravité du diabète, chez le diabétique grave traité par l'I.P.Z., la glycémie maxima se manifestera seulement au cours de la journée. Ceci est très important pour fixer le traitement, car alors qu'on pourra avec l'I.O. se baser sur la glycémie à jeun, il sera nécessaire de faire une courbe de la glycémie pour l'I.P.Z.

Nous pouvons d'ailleurs voir que les courbes glycosuriques sont également franchement opposées et alors qu'avec l'I.O. la glycosurie est négative au cours de la journée, la glycosurie est maxima avec l'I.P.Z. D'où test, semble-t-il, presque suffisant pour fixer la thérapeutique.

4^o) **L'I.P.Z. présente-t-elle des avantages sur l'I.O. dans le traitement du diabète ?**

Si avec l'I.P.Z. nous obtenons les mêmes résultats qu'avec l'I.O., nous aurons déjà de grands avantages : une seule injection, une économie d'insuline, une tolérance accrue aux glucides.

Mais dans le cas des diabétiques graves, les seuls que nous avons étudiés, il nous semble impossible d'obtenir des résultats comparables à l'I.O. En effet, si l'on veut arriver à une glycosurie nulle, il se produira un moment où le diabétique sera en hypoglycémie. Or, notre diabétique supportait très mal cet état et avait une appréhension particulière du coma hypoglycémique. Par contre, chez le diabétique léger l'I.P.Z. réussit merveilleusement.

Il nous semble que pour les diabétiques graves, la conduite qui s'impose est l'association de l'I.O. à l'I.P.Z. : l'I.O. permettant de maîtriser les hyperglycémies passagères dues aux apports de glucides alors que l'I.P.Z. n'agit pas encore, et l'I.P.Z. servant de traitement de fond pour maintenir une glycémie assez basse. On éviterait ainsi des élévations trop brusques de la glycémie et aussi les risques d'hypoglycémie.

De plus, il nous semble que les oscillations de la glycémie seraient moins fortes et éviteraient ainsi des décharges d'adrénaline. Or, on a attribué à cette hyperadrénalinémie la cause

des lésions d'artériosclérose, facteur le plus important de décès des diabétiques.

Est-ce exact ? L'I.P.Z. n'est entrée dans la pratique courante que depuis 1938 et malheureusement, par suite des circonstances extérieures, n'a fait qu'une courte apparition. Il faut donc attendre le recul des années pour porter un jugement.

Cependant, avec de très nombreux auteurs, nous pensons que l'emploi de l'I.P.Z. est un très grand progrès dans la thérapeutique du diabète. Mais c'est toujours une thérapeutique substitutive.

CONCLUSION

L'emploi de l'I.P.Z. est un grand progrès, puisqu'il permet par une seule injection chez un diabétique léger, de le maintenir en parfait équilibre.

Mais dans le cas de diabète grave, l'avantage de la résorption lente de l'I.P.Z. se retourne contre elle. Cette résorption paraissant régulière ne peut répondre aux « pointes » provoquées par l'ingestion de glucides. Pour obvier à cet inconvénient on pourra répartir, comme l'ont proposé de nombreux auteurs, les glucides en plusieurs repas ; ou bien fixer le moment de l'injection, en tenant compte des variations de la courbe. Ce dernier procédé nous semble apporter moins de perturbation dans la vie normale du diabétique.

En définitive, il nous semble logique, chaque fois que l'on voudra traiter un diabétique grave par l'I.P.Z., d'étudier les variations nycthémerales de sa courbe glycémique ou même à défaut, de sa courbe glycosurique. On pourra alors fixer l'heure à laquelle il sera le plus propice de faire l'injection en réduisant ainsi au minimum les oscillations de cette courbe.

BIBLIOGRAPHIE

1. AITKEN. — Duration of action of zinc-protamine-insuline. (*The Lancet*, 1^{er} oct. 1938, t. CCXXXV, n° 6005, p. 768.)
2. BARDY. — Effets de l'I.P.Z. chez le diabétique. (Thèse, Toulouse, 1938.)
3. BASTIEN, BOUISSET, BUGNARD, ROUZAUD. — Equilibre glycémique et stockage cellulaire. (*Le Sang*, 1933, n° 9.)
4. BAUMEL (J.) et VEDEL (A.). — L'insuline-protamine-zinc. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 24 juin 1938.)
5. BOLLER et PILGERSTORFER. — Etudes sur la glycémie sous l'influence de l'I.P.Z. (*Zeit. Klin. Méd.*, 21 mai 1938, t. CXXXIV, nos 2, 3, p. 300.)
6. BOLLER et PILGERSTORFER. — L'hypoglycémie par l'emploi de l'I.P.Z. (*Klin. Woch.*, 30 juillet 1938, t. XVII, n° 8, p. 1065.)
7. BORROMEO. — Expériences cliniques avec l'I.P.Z. (*Policlinico*, 1^{er} juin 1938, t. XLV, n° 6, pp. 301 à 324.)
8. BOULIN (R.). — Traitement du diabète sucré par l'I.P.Z. (*Encyclopédie médico-chirurgicale*, vol. Nutrition, juin 1939, feuille 10519 C.)
9. BOULIN (R.). — La mesure de la glycémie à jeun et le traitement du diabète sucré. (*Presse Médicale*, 19, 22 mars 1941, nos 25, 26, p. 306.)
10. CAROLI et RAMBERT. — Coma acidotique. accidents hypoglycémiques, intérêts des variations nyctémérales de la glycémie pour la répartition des doses d'insuline. (*Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 juin 1937, p. 845.)
11. CARRIÉ. — I.P.Z., son mode d'emploi. (*L'Hôpital*, sept. 1939, n° 466.)
12. DARNAUD. — Quelques précisions nouvelles sur l'emploi de l'I.P.Z. (*Gaz. des Hôpitaux*, 15 avril 1939, n° 30.)

13. DELORE, ROCHET, DEVANT. — Sur l'action et les indications de l'I.P.Z. (*Soc. Méd. des Hôp. Lyon*, 27 juin 1939.)
14. GROTT et SZPIDBAUM. — Courbe de la glycémie. (*Le Sang*, janv. 1934, pp. 49 à 70.)
15. HATLEHÖL. — Blood sugar studies with special regard to the threshold of glycosuria in diabetes mellitus and benign chronic glycosuria. (*Acta Medica Scandinavia*, 1924, suppl. VIII.)
16. HAZARD, CHEYMOL, HENRY. — Etalonnage de l'I.P.Z. (*Bull. Acad. Méd.*, juillet 1939, nos 122-142-168.)
17. HEISEN et REINWEIN. — Sur le traitement des diabétiques par l'I.P.Z. (*Deutsch. Med. Woch.*, 4 mars 1938, t. LXIV, n° 10, pp. 325 à 328.)
18. HÉDON (L.), LOUBATIÈRES et HEYMAN. — Étude expérimentale des effets de l'I.P.Z. chez le chien dépancréaté. (*Soc. des. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 24 juin 1938.)
— Id. (*Annales d'Endocrinologie*, 1939, n° 1, p. 97.)
19. JACOBI et BAUMAN. — Die Tag und Nachtwellen des Blutzuckerspiegels bei Nichtdiabetikern und Diabetikern sowie bei Hyper-tonikern. (*Arch. für exp. Path. und Pharm.*, 1^{er} juin 1929, t. CXLV, pp. 24 à 34.)
20. JOSLIN. — Difficulté de l'emploi de l'I.P.Z. (*J.A.M.A.*, 1938, t. CX-2, pp. 90 à 92.)
21. JOSLIN. — Protamine-insuline. (*J.A.M.A.*, 1937, t. CIX-3, pp. 497 à 503.)
22. JONAS, GRIER (T.), IDA TELLER. — Variations de la glycémie au cours des 24 heures chez les sujets non diabétiques et les diabétiques soumis ou non à l'I.O. (*Arch. of Int. Med.*, mars 1925, t. XXXV, p. 289.)
23. JONAS, SAILEROVA. — Traitement du diabète par la protamine-insuline. (*Casopis Lekaru Ceskych*, 1938, t. LXXVII, nos 46-47-48.)
24. KATSURA SHIGEHIO. — Ueber den Einfluss der Verteilung der Kolhenhydrate auf die Toleranz des Diabetikers. (*Arch. für Klin. Med.*, 1929.)
25. KEPLER. — Experience clinique avec l'I.P.Z. (*J.A.M.A.*, 8 janv. 1938, t. CX-2, pp. 92 à 96.)
26. KESTERMAN et SCHLEINING. — Le traitement du diabète sucré. (*Zeit. Klin. Med.*, 3 mars 1938, t. CXXXIII, n° 6, pp. 780 à 788.)
27. LANDAU (A.), HIERCENBERG (Mme T.) et BEILESS (I.). — (*Journ. Phys. et Path. Gén.*, 1935.)

28. LANDAU et VASKMANN. — Quelques remarques sur la thérapie du diabète. (*Polska Gazeta Lekarska*, 1938, n° 12.)
29. LANGE (H.) et SCHLOSS (J.). — Über das Verhalten des Blutzuckers in der Nacht und in den Morgenstunden. (*Arch. für exp. Path. und Pharm.*, 1929, t. CXXXIX, pp. 274 à 281.)
30. LAWRENCE. — Zinc-protamine-insuline in diabetes. Treatment by one daily injection. (*British Med. Journal*, 27 mai 1939, pp. 1077 à 1080.)
31. MARTIN (E.) et SCICLOUNOFF (F.). — Rythme nycthémeral de la glycorégulation et sensibilité à l'insuline. (*Presse Médicale*, 1^{er} décembre 1934.)
32. MAURIAC, BROUSTET, DUPIN. — (*Soc. Biol.*, 1933, p. 587.)
33. MOSENTHAL (H.-O.) — Protamine-zinc-insuline. Clinical application (*J.A.M.A.*, 8 janv. 1938, t. CX-2, p. 87.)
34. MYERS (G.-B.) and PERKIN (G.-S.). — Comparative effects of the new insulin preparation upon the blood sugar curve. Results with protamine-zinc, protamine-calcium, crystalline and regular insulin. (*J.Lab. Clin. Med.*, 1937.)
35. NIELS (A.) NIELSEN. — Blutzuckeruntersuchungen bei insulinbehandelten Diabetikern. (*Zeitschr. für Klin. Med.*, 1928, t. CIX, pp. 636 à 646.)
36. NOBECOURT, DUCAS et LAROCHE (Mme). — Résultats du traitement du diabète infantile par l'I.P.Z. (*Soc. de Pédiatrie*, 15 nov. 1938.)
37. OELLER. — Sur le mode d'action de la dépôt-insuline dans l'injection quotidienne unique. (*Munchener Mediz. Woch.*, t. LXXXVI, p. 489.)
38. PERRAULT. — Les bases physiologiques du traitement du diabète sacré par l'I.P.Z. (*Progrès Médical*, 5 juillet 1941, t. LXIX, n°s 27-28, p. 489.)
39. RABINOWITCH, FOSTER, FOWLER et CORCORAN. — (*Canadian Med. A.J.*, novembre 1936.)
40. RATHERY, ROY, CONTE. — Les variations spontanées de la glycémie chez le diabétique durant le nycthémer. (*Paris Médical*, 6 août 1935, pp. 9 à 23.)
41. RATHERY, FROMENT et DE TRAVERSE. — Les indications et la méthode d'emploi de l'I.P.Z. (*Bull. Acad. Méd.*, 26 juillet 1938, pp. 103 à 109.)
42. RELI, FENNY, LOVELOCK. — L'usage continu de l'I.P.Z. chez le diabétique grave. (*A.J.M.Sc.*, 1^{er} juillet 1938, pp. 28 à 36.)

43. SALVAGNIAC. — Contributions à l'étude des effets de l'I.P.Z. au cours du diabète. (Thèse, Lyon, 1939.)
 44. SINDONI. — Blood sugar versus urine sugar as observed in patients treated with I.P.Z. and with ordinary insulin. (*J.A.M.A.*, 17 et 24 juin 1939, t. CXII, pp. 2503, 2595 à 2600.)
 45. SCOTT and FISHER. — The prolongation of insulin action by protamine and zinc. (*J. Biol. Chem.*, 1936, t. CXIV, pp. 88-89.)
 46. SCHWAB (H.). — Traitement du diabète par une nouvelle combinaison d'insuline : l'I.P.Z. (*Presse Médicale*, 26 janv. 1938, n° 8, pp. 140 à 142.)
 47. SEYDERHELM et OESTRICH. — Der Tagesprofil des Blutzuckers beim diabetiker. (*Zeitschr. für Klin. Med.*, 1929, t. CIX, pp. 35 à 40.)
 48. STÖTTER. — Le traitement du diabète par les insulines-protamines. (*Deut. Arch. Klin. Med.*, 1938, t. CLXXXII, pp. 413 à 439.)
 49. STRICK. — Recherches expérimentales et cliniques avec les nouvelles insulines. (*Deut. Arch. Klin. Med.*, 1938, t. CXXXII, pp. 373 à 384.)
 50. SWEENEY. — Twenty four hours blood sugar variations in fasting and in not fasting subjects. (*Arch. of Int. Med.*, 1930, p. 257.)
 51. TOLSTOÏ et WEBER (F.-C.). — Protamine-zinc-insulin. Clinical study report of group of patients in whose cases glycosuria was disregarded for one year. (*Arch. of Int. Med.*, oct. 1940, pp. 670 à 678.)
 52. VESA. — (*Acta Medica Scandinavia*, 1934, suppl. LVII.)
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
Avant-propos	11

PREMIÈRE PARTIE

Historique de l'étude des variations nyctémérales de la glycémie en clinique humaine	19
Etude de la glycosurie	19
Avant l'I.O.	19
Avec l'I.O.	20
Avec l'I.P.Z.	20
Etude de la glycémie	20
A) Pendant une fraction de la journée	20
B) Pendant toutes les 24 heures chez le sujet alimenté...	21
C) Pendant toutes les 24 heures chez le sujet à jeun	23
D) Pendant toutes les 24 h. chez le sujet traité par l'I.P.Z.	24
Discussions de ces différents travaux	30
Critiques	32

DEUXIÈME PARTIE

Recherches personnelles	33
Méthode et technique	33
A) Expériences avec l'I.O.	34
Première observation	34
Deuxième observation	36
Troisième observation	37
B) Expériences avec l'I.P.Z.	38

TROISIÈME PARTIE

Discussion et interprétation de nos recherches	45
CONCLUSION	51
Bibliographie	53

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant pour
titre:

*Variations nycthémerales de la
glycémie chez le diabétique traité
par l'insuline ordinaire ou par
l'insuline-protamine-zinc.*

par Berto MARTY

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.
Montpellier, le 25 avril 1942.

Le Professeur,
L. HÉDON

Vu :

Montpellier, le 27 Avril 1942.

Le Doyen,
G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Montpellier, le 28 Avril 1942.

Le Recteur,
J. SARRAILH.

